

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.135+544.17+547.1

Е. А. Дикусар¹, С. К. Петкевич¹, Д. В. Казак¹, В. И. Поткин¹, С. Г. Стёпин²

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОВАНИЛИНОВОГО ЭФИРА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Ацилированием изованилина гидрохлоридом изоникотиноилхлорида в растворе хлористого метилена в присутствии триэаноламина с выходом 80% получен изованилиновый эфир изоникотиновой кислоты (5-формил-2-метоксифенилизоникотинат). Взаимодействием 5-формил-2-метоксифенилизоникотината с первичными аминами в растворе метанола, в присутствии ледяной уксусной кислоты, с выходами 60–74% синтезированы соответствующие азометиновые производные, содержащие атомы галогенов, гидроксильные, алкоксильные, карбоксильные, алкоксикарбонильные, сульфамидные группы. Восстановлением изоникотината изованилина и 5-(4-бромфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотината триацетилоксиборгидридом натрия с выходами 79–88% синтезированы соответствующие спирт и амин. Ацилированием полученных гидроксидов и аминопроизводных изоникотинатов 5-арлизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазолкарбонилхлоридами получены сложные эфиры и амид, на основе которых синтезирована широкая серия функционально замещенных производных, в том числе содержащих изоксазольные и изотиазольные гетероциклические фрагменты в их молекулах.

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа.

Ключевые слова: кислота изоникотиновая, хлорангидрида изоникотиновой кислоты гидрохлорид, сложные эфиры, изованилин, азометины, ацилирование, изоксазолы, изотиазолы, амиды.

ВВЕДЕНИЕ

Синтез новых потенциальных биологически активных веществ, изучение их активности и взаимосвязи со структурой и биологическим действием является актуальной задачей фармацевтической химии. В сельском хозяйстве никотиноиды и изоникотиноиды применяются в качестве системных инсектицидов для борьбы с сосущими и листогрызущими насекомыми (тли, цикадки, белокрылки, трипсы, рисовые долгоносики, колорадский жук и др.). Кроме того, соединения на основе этих действующих веществ используют для борьбы с почвенными вредителями: крошка свекловичная, щелкуны и др. (тиаметоксам, ацетамиприд, тиаклоприд). Эти инсектициды обладают незначительным

токсическим действием на млекопитающих, что очень важно при применении их на овощных культурах, употребляемых человеком в пищу [1, 2]. Актуальным является поиск новых инсектицидов для борьбы с насекомыми – переносчиками болезней.

Производные никотиновой кислоты, например, этилникотинат, используют для лечения артритов, артрозов, миалгии, в качестве компонентов лубрикантов. 2-(Пиридин-3-карбониламино)этил нитрат (никорандил) – селективный вазодилататор коронарных артерий, снижающий постнагрузку на сердце. Замещенные амиды пиридин-3- и пиридин-4-карбоновых кислот при биологических испытаниях на животных проявили противовоспалительную и анальгетическую активность [2]. Приведенные данные обоснованно

позволяют считать производные изоникотиновой кислоты перспективными прекурсорами для получения на их основе новых лекарственных средств. Ранее мы сообщали о синтезе производных этилового эфира 2,6-диметил-4-(хлорметил)пиридин-3-карбоновой кислоты [3].

Целью данной работы является синтез азометиновых производных изованилинового эфира изоникотиновой кислоты и продуктов их восстановления, а также функционализация продуктов восстановления с дополнительным введением изоксазольных и изотиазольных гетероциклических фрагментов, позволяющих придать новые свойства известным соединениям [4–7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре фирмы Thermo Scientific Nicolet iS 10 в таблетках калия бромида.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в растворе дейтерохлороформа. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя (δH 7.26, δC 77,2 м.д.). Рабочая частота для ^1H 500 МГц, для ^{13}C – 125 МГц.

Хромато-масс-спектры записаны на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 «тройной квадруполь». Колонка Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (50 мм x 2,1 мм; 1,8 мкм), температура 40 °С. Подвижная фаза А – 0,05% раствор кислоты муравьиной в воде деионизованной, подвижная фаза В – ацетонитрил, градиентный режим элюирования от 5% до 90% фазы В за 5 минут при 0,3 мл/мин. Параметры работы масс-селективного детектора: интерфейс ионизации – электроспрей; фрагментор – 135 В; поток осушающего газа 8 л/мин; температура в ионном источнике 350 °С; давление на распылителе 30 psi; напряжение на капилляре 4000 В. Образец растворяли в метаноле.

Элементный состав соединений определяли на приборе CHNS-анализаторе Variomicro cube V1.9.7, а для галогенсодержащих соединений – методом стандартного микроанализа [8].

5-Формил-2-метоксифенилизоникотинат 1. К раствору 3,04 г (2,0 ммоль) изованилина и 4,45 г (4,4 ммоль) триэтила-

мина в 100 мл дихлорметона прибавляли в один прием 3,74 г (2,1 ммоль) хлорангидрида гидрохлорида кислоты изоникотиновой. Смесь перемешивали при температуре 20–23 °С 10–12 ч, раствор разбавляли 200 мл воды, органический слой отделяли, промывали 5 %-ным водным раствором натрия гидрокарбоната (2 x 50 мл) и сушили натрия сульфатом. Растворитель удаляли, остаток кристаллизовали из смеси CH_2Cl_2 с гексаном. Выход 80 %, т. пл. 132–133 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 3033, 2981, 2919, 2862, 2848, 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1581, 1561, 1514, 1439, 1413, 1333, 1288, 1211, 1192, 1137, 1097, 1066, 1014, 991, 901, 849, 820, 776, 752, 700, 684, 641, 574. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,86 с (3H, OMe), 7,10 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,5 Гц), 7,67 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 2,0 Гц), 7,77 дд ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,5; 2,0 Гц), 7,96 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0; 1,6 Гц), 8,82 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0; 1,6 Гц), 9,84 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 56,36 (OMe), 112,27 ($1\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123,22 ($1\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123,33 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 130,67 ($1\text{CH}_{\text{аром.}}$), 150,88 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 130,07; 136,18; 139,99; 156,21; 163,05 ($5\text{C}_{\text{четв.}}$), 189,89 ($\text{CH}=\text{O}$). Найдено, %: C 65,90; H 4,62; N 5,09. $[M^+]$ 257. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 65,37; H 4,31; N 5,45. M 257,25.

Общая методика синтеза азометинов 2–24. Смесь 0,26 г (0,1 ммоль) альдегида **1**, 0,11 ммоль соответствующего амина и 1 капли кислоты ледяной уксусной в 30 мл сухого метанола кипятили в течение 2–3 ч. Горячий раствор охлаждали и оставляли на 10–15 ч при температуре 0–5 °С. Выпавшие осадки азометинов **2–24** отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре, промывали небольшим количеством (2 x 5–7 мл) холодного метанола и сушили на воздухе.

Общая методика восстановления соединений 1, 21 в соединения 26, 28. К суспензии 0,46 г (12 ммоль) натрия триацетилоксиборгидрида в 50 мл безводного бензола при перемешивании добавляли порциями 2,2 г (36 ммоль) кислоты ледяной уксусной, затем 10 ммоль соединения **1** или **21**. Смесь перемешивали 4 ч, приливали 100 мл воды и 100 мл хлористого метилена, органический слой отделяли и сушили натрия сульфатом. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Соединение **25** очищали перекристаллизацией из смеси эфир – хлористый метилен, 2 : 3; соединение **26** перекристаллизовывали из эфира.

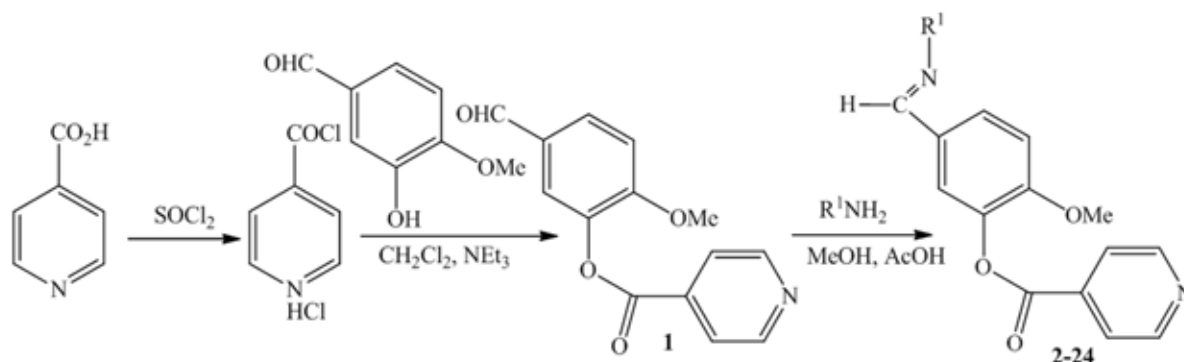
Общая методика синтеза диэфиров 25, 27 и амидоэфиров 29–31. К раствору 1 ммоль соединения **5**, **26**, **28** в 100 мл сухого эфира прибавляли 0,13 г (1,2 ммоль) триэтиламина и в один прием 1,2 ммоль хлорангидрида кислоты изоксазол- или изотиазолкарбоновой и перемешивали при температуре 20–23 °С в течение 10–12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3 x 10 мл) и большим количеством горячей воды (5 x 50 мл, 50–60 °С). Продукты реакций сушили на воздухе при температуре 40–50 °С в течение 1–2 суток. Полученные соединения не требовали дальнейшей очистки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе осуществлено целенаправленное введение различных функциональных групп с помощью эфирных, сложноэфирных или азометиновых ковалентных связей. В результате синтезированы молекулы, содержащие галогены (фтор, бром), алкоксильные радикалы,

гидроксильные, карбоксильные, алкоксикарбонильные, феноксильные, фенилазо, сульфамидные группы, находящиеся в различных положениях бензольных, нафталиновых, дифенильных, адамантановых, изоксазольных и изотиазольных фрагментов. Подход комбинаторного синтеза [4] позволит оценить потенцирующее или ингибирующее влияние, связанное с одновременным присутствием в молекулах большого количества фармакофорных фрагментов [6].

Изованилина изоникотинат **1** получен взаимодействием кислоты изоникотиновой с тионилхлоридом и последующим ацилированием изованилина гидрохлоридом изоникотиноилхлоридом. Проведение реакции в присутствии избытка триэтанолamina позволяет получить продукт ацилирования в виде основания. Взаимодействие соединения **1** с первичными аминами в растворе метанола приводит к образованию (*E*)-азометиновых производных **2–24**. Схема реакции приведена на рисунке 1.



R¹ = 4-MeC₆H₄ **2**, 2-HOC₆H₄ **3**, 3-HOC₆H₄ **4**, 4-HOC₆H₄ **5**, 2-MeOC₆H₄ **6**, 3-MeOC₆H₄ **7**, 4-MeOC₆H₄ **8**, 4-EtOC₆H₄ **9**, 3-HO₂CC₆H₄ **10**, 4-HO₂CC₆H₄ **11**, 3-EtO₂CC₆H₄ **12**, 4-EtO₂CC₆H₄ **13**, 4-MeC(O)C₆H₄ **14**, 1-AdCHMe **15**, 4-C₆H₅C₆H₄ **16**, 4-C₆H₅OC₆H₄ **17**, 2-C₁₀H₇ **18**, 4-FC₆H₄ **19**, 3-BrC₆H₄ **20**, 4-BrC₆H₄ **21**, 4-C₆H₅N=NC₆H₄ **22**, 4-H₂NSO₂C₆H₄ **23**, 1-Br-2-C₁₀H₆ **24**

Рисунок 1. – Схемы получения изоникотиновых сложных эфиров (*E*)-азометинов **2–24**

Восстановление соединений **1** и **21** натрия боргидридом не приводит к успеху, поэтому в качестве восстановителя удобно использовать натрия триацетоксиборгидрид. Восстановление изованилина изоникотината **1** натрия триацетоксиборгидридом приводит к образованию 5-гидроксиметил-2-метоксифенилизоникотината **26** с высоким выходом (88 %). При восстановлении азометина **21** натрия триацетоксиборги-

дридом в аналогичных условиях образуется вторичный амин **28**, выход **28** несколько ниже и составляет 78 %. Для получения соединений с дополнительными изотиазольными и изоксазольными гетероциклическими фрагментами (соединения **5**, **26** и **28**) проведено ацилирование хлорангидридами замещенных изоксазол- и изотиазолкарбоновых кислот. Ацилирование спирта **5** приводит к сложным диэфирам **25**, **27**;

соединение **28** образует дизамещенные амиды **29–31**. Схемы синтеза соединений приведены на рисунке 2.

Состав и строение полученных соединений **1–31** были установлены на осно-

вании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Выходы и физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены ниже.

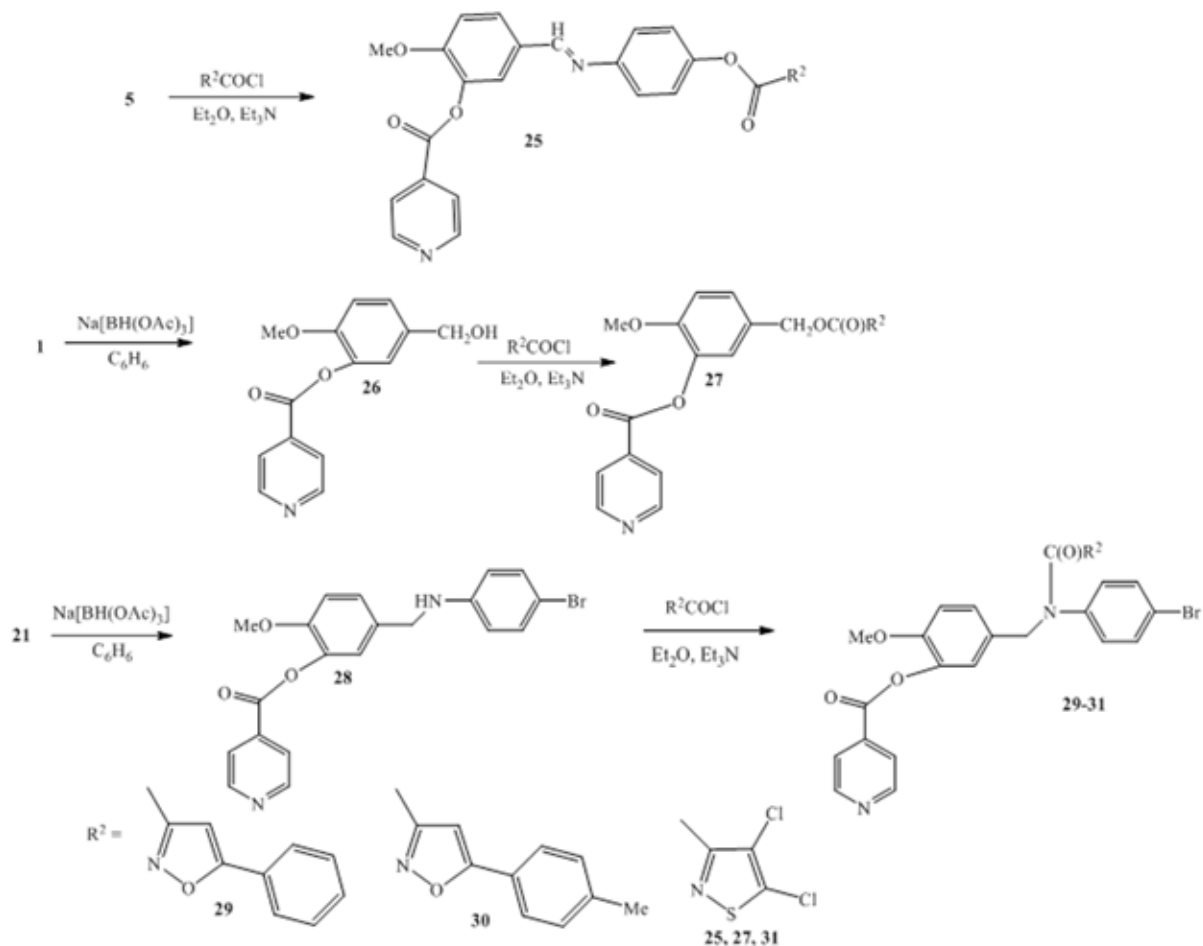


Рисунок 2. – Схемы получения производных изоникотината изованилина, содержащих фрагменты изоксазольных и изотиазольных гетероциклов

(Е)-2-Метокси-5-(*n*-толилимино)метилфенилизоникотинат 2. Выход 68 %, т.пл. 102–103 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3063, 3029, 2950, 2920, 2892, 2849, 1749 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 1595, 1572, 1509, 1434, 1413, 1272, 1226, 1191, 1128, 1082, 1061, 1021, 968, 819, 755, 700, 684, 598, 519. Найдено, %: С 72,81; Н 5,28; N 7,70. $[\text{M}^+]$ 346. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72,82; Н 5,24; N 8,09. M 346,39.

(Е)-5-(2-Гидроксифенил)иминометил-2-метоксифенил-изоникотинат 3. Выход 66 %, т. пл. 217–218 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3042, 2900, 2850, 1752 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 1594, 1508, 1480, 1435, 1414, 1377, 1274, 1252, 1236, 1214, 1181, 1148, 1127, 1079, 1061, 1017, 817, 753, 700, 596. Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д.: 3,89 с (3H, OMe), 6,85 дт (1H_{аром.}, J 7,6; 1,4 Гц), 6,92 дд (1H_{аром.}, J 8,0; 1,4 Гц), 7,10 дт (1H_{аром.}, J 7,5; 1,4 Гц), 7,26 дд (1H_{аром.}, J 7,9; 1,5 Гц), 7,35 д (1H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,92 дд (1H_{аром.}, J 8,6; 2,0 Гц), 8,06 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,6 Гц), 8,17 д (1H_{аром.}, J 2,0 Гц), 8,72 с (1H, CH=N), 8,93 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,6 Гц), 8,97 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 56,85 (OMe), 113,29 (1CH_{аром.}), 116,36 (1CH_{аром.}), 119,15 (1CH_{аром.}), 120,06 (1CH_{аром.}), 122,67 (1CH_{аром.}), 123,59 (2CH_{пиридин}), 128,00 (1CH_{аром.}), 130,24 (1CH_{аром.}), 151,69 (2CH_{пиридин}), 157,85 (CH=N), 130,40; 136,30; 137,97; 139,90; 152,07; 153,77; 163,62 (7C_{четв.}). Найдено, %: С 68,66; Н 4,75; N 7,84. $[\text{M}^+]$ 348. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68,96; Н 4,63; N 8,04. M 348,36.

(E)-5-(3-Гидроксифенил)иминометил-2-метоксифенил-изоникотинат 4. Выход 65 %, т. пл. 187–188 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2930, 2838, 1745 (C=O), 1617 (C=N), 1508, 1442, 1411, 1325, 1271, 1207, 1156, 1121, 1085, 1061, 1022, 970, 844, 769, 753, 700, 687, 604. Найдено, %: С 68,62; Н 4,70; N 7,79. $[M^+]$ 348. C₂₀H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 68,96; Н 4,63; N 8,04. M 348,36.

(E)-5-(4-Гидроксифенил)иминометил-2-метоксифенил-изоникотинат 5. Выход 70 %, т. пл. 217–218 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3095, 3063, 3014, 2981, 2935, 2844, 2800, 2728, 2672, 2593, 1745 (C=O), 1612 (C=N), 1582, 1567, 1514, 1504, 1450, 1414, 1367, 1314, 1270, 1224, 1209, 1184, 1152, 1115, 1095, 1082, 1062, 1023, 1007, 962, 896, 876, 838, 817, 771, 757, 748, 728, 698, 691, 662, 598, 559, 534. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,86 с (3H, OMe), 6,85 д (2H_{аром.}, J 8,7 Гц), 7,21 д (2H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,31 д (1H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,83 дд (1H_{аром.}, J 8,6; 1,9 Гц), 7,87 д (1H_{аром.}, J 1,9 Гц), 8,03 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,6 Гц), 8,58 с (1H, CH=N), 8,91 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,6 Гц), 9,54 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 56,78 (OMe), 113,45 (1CH_{аром.}), 116,34 (2CH_{аром.}), 122,16 (1CH_{аром.}), 123,01 (2CH_{аром.}), 123,60 (2CH_{аром.}), 129,20 (1CH_{аром.}), 151,59 (2CH_{пиридин}), 156,15 (CH=N), 130,43; 136,39; 139,86; 143,16; 153,43; 156,80; 163,60 (7C_{четв.}). Найдено, %: С 68,59; Н 4,77; N 7,80. $[M^+]$ 348. C₂₀H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 68,96; Н 4,63; N 8,04. M 348,36.

(E)-5-(2-Метоксифенил)иминометил-2-метоксифенил-изоникотинат 6. Выход 68 %, маслообразный продукт. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3058, 3033, 3004, 2936, 2914, 2837, 1750 (C=O), 1612 (C=N), 1583, 1508, 1492, 1462, 1437 1409, 1369, 1275, 1248, 1224, 1197, 1179, 1158, 1125, 1083, 1062, 1047, 1025, 974, 907, 846, 815, 749, 702, 684, 665, 600, 495, 455. Найдено, %: С 69,55; Н 5,08; N 7,53. $[M^+]$ 362. C₂₁H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 69,60; Н 5,01; N 7,73. M 362,38.

(E)-5-(3-Метоксифенил)иминометил-2-метоксифенил-изоникотинат 7. Выход 70 %, маслообразный продукт. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3003, 2939, 2910, 2839, 2591, 1750 (C=O), 1595, 1512, 1482, 1437, 1410, 1367, 1313, 1278, 1219, 1191, 1161, 1141, 1127, 1084, 1062, 1026, 976, 940, 905, 848, 814, 771, 754, 665, 631, 590, 557, 507, 492, 464. Найдено, %: С 69,31; Н 5,12; N 7,58. $[M^+]$ 362. C₂₁H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 69,60; Н 5,01; N 7,73. M 362,38.

(E)-5-(4-Метоксифенил)иминометил-2-метоксифенил-изоникотинат 8. Выход 72 %, т. пл. 107–108 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3092, 3054, 3025, 2952, 2919, 2845, 1744 (C=O), 1611 (C=N), 1573, 1509, 1464, 1433, 1414, 1365, 1327, 1295, 1274, 1243, 1215, 1192, 1163, 1128, 1083, 1060, 1033, 1020, 991, 966, 943, 935, 833, 816, 789, 753, 745, 702, 685, 599, 510. Найдено, %: С 69,33; Н 5,10; N 7,51. $[M^+]$ 362. C₂₁H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 69,60; Н 5,01; N 7,73. M 362,38.

(E)-2-Метокси-5-(4-этоксифенил)иминометилфенилизоникотинат 9. Выход 70 %, т. пл. 82–83 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2978, 2928, 1751 (C=O), 1625 (C=N), 1610, 1563, 1506, 1458, 1442, 1408, 1272, 1242, 1197, 1164, 1114, 1081, 1061, 1044, 1016, 921, 839, 748, 700, 684, 595, 524. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,41 т (3H, MeCH₂, J 7,0 Гц), 3,86 с (3H, OMe), 4,03 к (2H, CH₂, J 7,0 Гц), 6,91 д (2H_{аром.}, J 8,8 Гц), 7,07 д (1H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,19 д (2H_{аром.}, J 8,8 Гц), 7,71 дд (1H_{аром.}, J 8,4; 1,7 Гц), 7,81 д (1H_{аром.}, J 1,7 Гц), 8,01 д (2H_{пиридин}, J 5,7 Гц), 8,40 с (1H, CH=N), 8,86 д (2H_{пиридин}, J 5,7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15,00 (MeCH₂), 56,23 (OMe), 63,81 (CH₂), 112,31 (1CH_{аром.}), 115,10 (2CH_{аром.}), 122,16 (1CH_{аром.}), 122,25 (2CH_{аром.}), 123,47 (2CH_{пиридин}), 128,79 (1CH_{аром.}), 150,92 (2CH_{пиридин}), 156,49 (CH=N), 130,18; 136,63; 139,98; 144,68; 153,47; 157,74; 163,29 (7C_{четв.}). Найдено, %: С 70,39; Н 5,43; N 7,08. $[M^+]$ 376. C₂₂H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 70,20; Н 5,36; N 7,44. M 376,41.

(E)-3-(3-Изоникотиноилокси)-4-метоксибензилиденаминобензойная кислота 10. Выход 75 %, т. пл. 117–118 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3057, 2920, 2851, 1744 (C=O), 1703 (C=O), 1629 (C=N), 1609, 1597, 1576, 1515, 1435, 1330, 1280, 1222, 1154, 1134, 1087, 1063, 1011, 901, 809, 797, 756, 695, 669, 567. Найдено, %: С 67,50; Н 4,35; N 6,84. $[M^+]$ 376. C₂₁H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: С 67,02; Н 4,29; N 7,44. M 376,37.

(E)-4-(3-Изоникотиноилокси)-4-метоксибензилиденаминобензойная кислота 11. Выход 76 %, т. пл. 264–265 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2922, 2850, 2783, 2596, 2500, 1737 (C=O), 1702 (C=O), 1629 (C=N), 1611, 1596, 1575, 1519, 1434, 1414, 1330, 1285, 1230, 1203, 1168, 1131, 1100, 1063, 1016, 983, 850, 808, 771, 754, 698, 653. Найдено, %: С 67,53; Н 4,30; N 6,99. $[M^+]$ 376. C₂₁H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: С 67,02; Н 4,29; N 7,44. M 376,37.

(Е)-2-Метокси-5-(3-этоксикарбонилфенил)иминометилфенилизоникотинат 12. Выход 63 %, маслообразный продукт. ИК спектр, см^{-1} : 2981, 2937, 2904, 1750 (C=O), 1714 (C=O), 1628 (C=N), 1611, 1578, 1513, 1462, 1438, 1410, 1367, 1271, 1239, 1196, 1160, 1126, 1102, 1084, 1063, 1024, 996, 935, 908, 815, 754, 685, 600. Найдено, %: С 68,42; Н 5,06; N 6,64. $[M^+]$ 404. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68,31; Н 4,98; N 6,93. M 404,42.

(Е)-2-Метокси-5-(4-этоксикарбонилфенил)иминометилфенилизоникотинат 13. Выход 69 %, т. пл. 105–106 °С. ИК спектр, $\text{в}, \text{см}^{-1}$: 2975, 2926, 2850, 1746 (C=O), 1706 (C=O), 1630 (C=N), 1596, 1578, 1563, 1514, 1407, 1365, 1312, 1285, 1275, 1232, 1206, 1174, 1158, 1125, 1091, 1065, 1021, 989, 806, 772, 751, 702. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,39 т (3H, MeCH_3 , J 7,1 Гц), 3,89 с (3H, OMe), 4,37 к (2H, CH_2 , J 7,1 Гц), 7,09 д (1H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,17 д (2H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,75 дд (1H_{аром.}, J 8,5; 1,8 Гц), 7,83 д (1H_{аром.}, J 1,8 Гц), 8,01 д (2H_{пиридин}, J 5,9 Гц), 8,06 д (2H_{аром.}, J 8,4 Гц), 8,36 с (1H, CH=N), 8,86 д (2H_{пиридин}, J 5,9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14,51 (MeCH_3), 56,30 (OMe), 61,03 (CH_2), 112,37 (1CH_{аром.}), 120,78 (2CH_{аром.}), 122,66 (1CH_{аром.}), 123,46 (2CH_{пиридин}), 129,52 (1CH_{аром.}), 130,98 (2CH_{аром.}), 150,98 (2CH_{пиридин}), 159,81 (CH=N), 127,81; 129,48; 136,52; 140,07; 154,22; 156,08; 163,29; 166,48 (8C_{четв.}). Найдено, %: С 68,49; Н 5,13; N 6,60. $[M^+]$ 404. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68,31; Н 4,98; N 6,93. M 404,42.

(Е)-5-(4-Ацетилфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат 14. Выход 61 %, т. пл. 146–147 °С. ИК спектр, $\text{в}, \text{см}^{-1}$: 3021, 2975, 2950, 2925, 2842, 1743 (C=O), 1674 (C=O), 1589, 1570, 1517, 1437, 1410, 1322, 1270, 1205, 1168, 1132, 1087, 1019, 957, 842, 830, 752, 703, 604. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,60 с (3H, C(O)Me), 3,90 с (3H, OMe), 7,10 д (1H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,19 д (2H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,75 т (1H_{аром.}, J 7,2 Гц), 7,84 т (2H_{аром.}, J 7,4 Гц), 7,95–8,03 м (1H_{аром.} + 2H_{пиридин}), 8,37 с (1H, CH=N), 8,86 д (2H_{пиридин}, J 5,9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 56,31 (OMe), 112,39 (1CH_{аром.}), 121,74 (2CH_{аром.}), 122,64 (1CH_{аром.}), 122,95 (2CH_{аром.}), 123,49 (2CH_{пиридин}), 124,27 (2CH_{аром.}), 129,25 (2CH_{аром.}), 129,67 (1CH_{аром.}), 130,98 (1CH_{аром.}), 150,99 (2CH_{пиридин}), 159,19 (CH=N), 129,93; 136,56; 140,09; 150,84; 152,89; 154,14; 154,38; 163,32 (8C_{четв.}). Найдено, %: С 70,85; Н 4,89; N 7,08. $[M^+]$ 374. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычис-

лено, %: С 70,58; Н 4,85; N 7,48. M 374,40.

(Е)-5-[1-(Адамантан-1-ил)этил]иминометил-2-метоксифенилизоникотинат 15. Выход 60 %, т. пл. 56–57 °С. ИК спектр, $\text{в}, \text{см}^{-1}$: 2963, 2903, 2846, 1734 (C=O), 1642 (C=N), 1609, 1585, 1510, 1440, 1409, 1359, 1343, 1325, 1281, 1247, 1221, 1195, 1161, 1129, 1121, 1027, 967, 807, 759, 707. Найдено, %: С 74,85; Н 7,71; N 6,33. $[M^+]$ 418. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 74,61; Н 7,23; N 6,69. M 418,54.

5-(Е)-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]иминометил-2-метоксифенилизоникотинат 16. Выход 67 %, т. пл. 171–172 °С. ИК спектр, $\text{в}, \text{см}^{-1}$: 3078, 3047, 3028, 2996, 2929, 2853, 1745 (C=O), 1629 (C=N), 1611, 1594, 1561, 1514, 1475, 1448, 1410, 1329, 1271, 1228, 1200, 1154, 1111, 1083, 1064, 1006, 971, 905, 838, 766, 752, 729, 700, 597. Найдено, %: С 76,60; Н 4,98; N 6,42. $[M^+]$ 408. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76,46; Н 4,94; N 6,86. M 408,46.

(Е)-2-Метокси-5-(4-феноксифенил)иминометилфенилизоникотинат 17. Выход 66 %, т. пл. 137–138 °С. ИК спектр, $\text{в}, \text{см}^{-1}$: 3050, 3033, 2975, 2926, 2838, 1748 (C=O), 1614 (C=N), 1598, 1586, 1513, 1488, 1476, 1435, 1410, 1267, 1234, 1194, 1168, 1126, 1062, 1025, 975, 867, 841, 812, 751, 695, 683, 573, 513. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,89 с (3H, OMe), 7,01–7,06 м (4H_{аром.}), 7,10 т (2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,21 д (2H_{аром.}, J 8,8 Гц), 7,34 т (2H_{аром.}, J 8,0 Гц), 7,75 дд (1H_{аром.}, J 8,5; 2,0 Гц), 7,83 д (1H_{аром.}, J 2,0 Гц), 8,02 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,5 Гц), 8,41 с (1H, CH=N), 8,87 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 56,27 (OMe), 112,35 (1CH_{аром.}), 118,84 (2CH_{аром.}), 119,77 (2CH_{аром.}), 122,35 (1CH_{аром.}), 122,39 (2CH_{аром.}), 123,36 (1CH_{аром.}), 123,49 (2CH_{пиридин}), 129,04 (1CH_{аром.}), 129,91 (2CH_{аром.}), 150,99 (2CH_{пиридин}), 157,72 (CH=N), 129,96; 136,59; 140,04; 147,28; 153,74; 155,63; 157,67; 163,32 (8C_{четв.}). Найдено, %: С 73,86; Н 4,92; N 6,15. $[M^+]$ 424. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 73,57; Н 4,75; N 6,60. M 424,46.

(Е)-2-Метокси-5-(нафталин-2-илимино)метилфенилизоникотинат 18. Выход 72 %, т. пл. 141–142 °С. ИК спектр, $\text{в}, \text{см}^{-1}$: 3046, 3000, 2867, 1746 (C=O), 1604, 1590, 1514, 1411, 1303, 1283, 1270, 1222, 1204, 1156, 1108, 1064, 1005, 907, 859, 824, 747, 702, 481. Найдено, %: С 75,68; Н 4,70; N 6,90. $[M^+]$ 382. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75,38; Н 4,74; N 7,33. M 382,42.

(Е)-5-(4-Фторфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат 19. Выход 70 %, т. пл. 142–143 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3068, 2921, 2841, 1747 ($\text{C}=\text{O}$), 1624 ($\text{C}=\text{N}$), 1613, 1575, 1511, 1501, 1437, 1408, 1324, 1271, 1227, 1210, 1192, 1130, 1080, 1060, 1027, 975, 904, 832, 812, 751, 684, 598, 524. $[M^+]$ 350. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$. M 350,35.

(Е)-5-(3-Бромфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат 20. Выход 70 %, маслообразный продукт. ИК-спектр, см^{-1} : 3056, 2967, 2933, 2834, 1747 ($\text{C}=\text{O}$), 1575, 1512, 1481, 1438, 1409, 1277, 1224, 1197, 1159, 1127, 1084, 1063, 1024, 990, 878, 847, 814, 770, 753, 690, 672. Найдено, %: С 58,68; Н 3,75; Br 18,90; N 6,32. $[M^+]$ 412 и 410. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58,41; Н 3,68; Br 19,43; N 6,81. M 411,26.

(Е)-5-(4-Бромфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат 21. Выход 74 %, т. пл. 162–163 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3062, 2962, 2925, 2905, 2833, 1751 ($\text{C}=\text{O}$), 1622 ($\text{C}=\text{N}$), 1611, 1573, 1505, 1434, 1410, 1268, 1199, 1169, 1122, 1063, 1025, 1003, 979, 841, 819, 754, 698, 598, 517. Найдено, %: С 58,75; Н 3,72; Br 19,14; N 6,39. $[M^+]$ 410 и 412. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58,41; Н 3,68; Br 19,43; N 6,81. M 411,26.

2 - М е т о к с и - 5 - [(1 Е) - (4 - фенилдиазенил)фенилиминометил]фенилизоникотинат 22. Выход 67 %, т. пл. 161–162 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3054, 2924, 2850, 1747 ($\text{C}=\text{O}$), 1612 ($\text{C}=\text{N}$), 1586, 1571, 1510, 1435, 1409, 1271, 1226, 1195, 1125, 1081, 1062, 844, 767, 753, 687, 598. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,89 с (3H, OMe), 7,10 д (1H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,31 д (2H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,46 т (1H_{аром.}, J 7,2 Гц), 7,52 т (2H_{аром.}, J 7,4 Гц), 7,78 дд (1H_{аром.}, J 8,5; 2,0 Гц), 7,87 д (1H_{аром.}, J 2,0 Гц), 7,92 д (2H_{аром.}, J 7,4 Гц), 7,98 д (2H_{аром.}, J 8,6 Гц), 8,03 дд (2H_{пиридин.}, J 5,9; 1,6 Гц), 8,44 с (1H, CH=N), 8,88 д (2H_{пиридин.}, J 5,9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 56,31 (OMe), 112,39 (1CH_{аром.}), 121,74 (2CH_{аром.}), 122,64 (1CH_{аром.}), 122,95 (2CH_{аром.}), 123,49 (2CH_{пиридин.}), 124,27 (2CH_{аром.}), 129,25 (2CH_{аром.}), 129,67 (1CH_{аром.}), 130,98 (1CH_{аром.}), 150,99 (2CH_{пиридин.}), 159,19 (CH=N), 129,93; 136,56; 140,09; 150,84; 152,89; 154,14; 154,38; 163,32 (8C_{четв.}). Найдено, %: С 71,83; Н 4,68; N 12,56. $[M^+]$ 436. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71,55; Н 4,62; N 12,84. M 436,47.

(Е)-2-Метокси-5-(4-сульфоил-фенилиминометил)фенилизоникотинат 23. Выход 70 %, т. пл. 232–233 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3058, 3015, 2974, 1755

($\text{C}=\text{O}$), 1626 ($\text{C}=\text{N}$), 1611, 1581, 1523, 1409, 1330, 1282, 1270, 1258, 1239, 1204, 1158, 1128, 1096, 1064, 1025, 839, 753, 698, 616, 548. Найдено, %: С 57,99; Н 4,23; N 9,97; S 7,48. $[M^+]$ 411. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 58,39; Н 4,16; N 10,21; S 7,79. M 411,43.

(Е)-5-[(1-Бромнафталин-2-ил)иминометил]-2-метокси-фенилизоникотинат 24. Выход 71 %, т. пл. 153–154 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2965, 2924, 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 1608, 1511, 1435, 1406, 1271, 1253, 1206, 1132, 1085, 1031, 825, 807, 748, 582, 523. Найдено, %: С 62,78; Н 3,78; Br 17,00; N 5,85. $[M^+]$ 462 и 460. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62,49; Н 3,71; Br 17,32; N 6,07. M 461,32.

5-Гидроксиметил-2-метокси-фенилизоникотинат 26. Выход 88 %, т. пл. 74–77 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3416 (OH), 3224 (OH), 3096, 3060, 2997, 2960, 2931, 2845, 2837, 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 1619, 1604, 1555, 1513, 1463, 1442, 1430, 1410, 1327, 1302, 1270, 1209, 1086, 1062, 1040, 1018, 970, 940, 897, 850, 840, 830, 805, 772, 755, 700, 681. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,74 с (3H, OMe), 4,57 с (2H, CH₂), 5,18 уш.с (1H, OH), 6,93 д (1H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,14 д (1H_{аром.}, J 1,5 Гц), 7,19 дд (1H_{аром.}, J 8,4; 1,5 Гц), 7,96 дд (2H_{пиридин.}, J 6,0; 1,4 Гц), 8,71 д (2H_{пиридин.}, J 6,0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 55,94 (OMe), 63,83 (CH₂), 112,40 (1CH_{аром.}), 121,40 (1CH_{аром.}), 123,55 (2CH_{пиридин.}), 125,87 (1CH_{аром.}), 150,23 (2CH_{пиридин.}), 134,27; 136,96; 139,24; 150,13; 163,18 (5C_{четв.}). Найдено, %: С 64,99; Н 5,18; N 5,06. $[M^+]$ 259. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 64,86; Н 4,74; N 7,33. M 259,26.

5-(4-Бромфенил)аминометил-2-метоксифенилизоникотинат 28. Выход 79 %, т. пл. 116–117 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3418 (NH), 3334 (NH), 3080, 3070, 3045, 3035, 2980, 2960, 2940, 2920, 2895, 2855, 2840, 1744 ($\text{C}=\text{O}$), 1612, 1592, 1560, 1513, 1503, 1474, 1440, 1420, 1406, 1321, 1269, 1211, 1180, 1160, 1125, 1089, 1064, 1024, 900, 840, 816, 760, 750, 601, 590. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,81 с (3H, OMe), 4,15 уш.с (1H, NH), 4,25 с (2H, CH₂), 6,48 д (2H_{аром.}, J 8,8 Гц), 6,98 д (1H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,15 д (1H_{аром.}, J 2,0 Гц), 7,19–7,26 м (3H_{аром.}), 7,99 дд (2H_{пиридин.}, J 6,0; 1,5 Гц), 8,84 дд (2H_{пиридин.}, J 6,0; 1,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 47,45 (CH₂), 56,16 (OMe), 112,8 (1CH_{аром.}), 114,56 (2CH_{аром.}), 121,8 (1CH_{аром.}), 123,46 (2CH_{пиридин.}), 126,25 (1CH_{аром.}), 132,08 (2CH_{аром.}), 150,9

(2CH_{пиридин}), 109,35; 131,84; 136,67; 139,7; 147,02; 150,37; 163,48 (7C_{четв}). Найдено, %: C 58,55; H 4,18; Br 19,04; N 6,35. [M⁺] 414 и 412. C₂₀H₁₇BrN₃O₃. Вычислено, %: C 58,13; H 4,15; Br 19,33; N 6,78. M 413,27.

(E)-4-(3-Изоникотиноилокси-4-метоксибензилиденамино)фенил 4,5-дихлор-изотиазол-3-карбоксилат 25. Выход 70 %, т. пл. 139–140 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3090, 3075, 3020, 2995, 2958, 2924, 2890, 2870, 2850, 1743 (C=O), 1629 (C=N), 1611, 1596, 1579, 1560, 1517, 1499, 1430, 1411, 1395, 1357, 1327, 1314, 1282, 1275, 1229, 1201, 1161, 1125, 1105, 1091, 1065, 1023, 966, 895, 870, 845, 835, 825, 810, 799, 770, 752, 740, 725, 696, 680. ЯМР Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,88 с (3H, OMe), 7,09 д (1H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,24 д (2H_{аром.}, J 9,0 Гц), 7,28 д (2H_{аром.}, J 9,0 Гц), 7,74 дд (1H_{аром.}, J 8,5; 2,0 Гц), 7,83 д (1H_{аром.}, J 2,0 Гц), 8,01 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,7 Гц), 8,39 с (1H, CH=N), 8,86 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 56,30 (OMe), 112,35 (1CH_{аром.}), 122,04 (2CH_{аром.}), 122,18 (2CH_{аром.}), 122,48 (2CH_{аром.}), 123,48 (2CH_{пиридин}), 128,28 (1CH_{аром.}), 150,96 (2CH_{пиридин}), 159,05 (CH=N), 125,57; 129,69; 136,55; 140,03; 148,20; 150,28; 151,20; 153,65; 157,62; 163,30 (10C_{четв}). Найдено, %: C 54,51; H 2,96; Cl 13,07; N 7,52; S 5,80. [M⁺] 529 и 527. C₂₄H₁₅Cl₂N₃O₅S. Вычислено, %: C 54,56; H 2,86; Cl 13,42; N 7,95; S 6,07. M 528,36.

3-Изоникотиноилокси-4-метоксибензил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 27. Выход 72 %, т. пл. 89–90 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3100, 3080, 3060, 3030, 2980, 2860, 2921, 2846, 1734 (C=O), 1619, 1562, 1520, 1409, 1360, 1325, 1273, 1231, 1133, 1086, 1064, 1030, 1014, 980, 960, 930, 890, 845, 830, 809, 775, 753, 699. ЯМР Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,82 с (3H, OMe), 5,38 с (2H, CH₂), 7,02 д (1H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,31 д (1H_{аром.}, J 2,1 Гц), 7,40 дд (1H_{аром.}, J 8,4; 2,1 Гц), 7,99 дд (2H_{пиридин}, J 6,0; 1,5 Гц), 8,85 д (2H_{пиридин}, J 6,0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 56,17 (OMe), 67,31 (CH₂), 112,67 (1CH_{аром.}), 123,51 (2CH_{пиридин}), 123,70 (1CH_{аром.}), 128,48 (1CH_{аром.}), 150,92 (2CH_{пиридин}), 125,95; 127,66; 136,65; 139,57; 150,84; 151,60; 154,17; 159,04; 163,30 (9C_{четв}). Найдено, %: C 49,58; H 2,80; Cl 15,88; N 6,04; S 6,85. [M⁺] 440 и 438. C₁₈H₁₂Cl₂N₃O₅S. Вычислено, %: C 49,22; H 2,75; Cl 16,14; N 6,38; S 7,30. M 439,26.

5-N-(4-Бромфенил)-5-фенил-изосазол-3-карбоксамидометил-2-метоксифенилизоникотинат 29. Выход 72 %, т. пл. 75–76 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3145, 3130, 3090, 3062, 3030, 3003, 2980, 2933, 2830, 1748 (C=O), 1656, 1618, 1588, 1572, 1564, 1513, 1488, 1466, 1444, 1408, 1368, 1265, 1219, 1211, 1154, 1125, 1083, 1071, 1062, 1025, 1009, 961, 948, 833, 811, 766, 753, 718, 700, 689. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,80 с (3H, OMe), 5,02 с (2H, CH₂), 6,62 с (1H, CH_{изокс.}), 6,86–6,97 м (3H_{аром.}), 7,13 д (1H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,16 с (1H_{аром.}), 7,37–7,47 м (5H_{аром.}), 7,62–7,70 м (2H_{аром.}), 7,99 д (2H_{пиридин}, J 5,8 Гц), 8,85 д (2H_{пиридин}, J 5,8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 53,34 (CH₂), 56,09 (OMe), 100,31 (1CH_{изокс.}), 112,31 (2CH_{аром.}), 123,50 (2CH_{пиридин}), 123,68 (1CH_{аром.}), 125,99 (2CH_{аром.}), 128,30 (1CH_{аром.}), 129,19 (2CH_{аром.}), 130,16 (1CH_{аром.}), 130,74 (1CH_{аром.}), 132,70 (2CH_{аром.}), 150,91 (2CH_{пиридин}), 122,30; 126,73; 128,96; 136,69; 139,54; 140,60; 150,94; 159,21; 160,68; 163,33; 170,19 (11C_{четв}). Найдено, %: C 61,27; H 3,90; Br 13,25; N 6,89. [M⁺] 585 и 583. C₃₀H₂₇BrN₃O₅. Вычислено, %: C 61,66; H 3,79; Br 13,67; N 7,19. M 584,43.

5-N-(4-Бромфенил)-5-(п-толил)изосазол-3-карбоксамидометил-2-метоксифенилизоникотинат 30. Выход 71 %, т. пл. 153–154 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3140, 3090, 3060, 3030, 2980, 2970, 2926, 2840, 1746 (C=O), 1654, 1614, 1590, 1580, 1555, 1513, 1486, 1473, 1443, 1427, 1409, 1371, 1320, 1300, 1271, 1219, 1193, 1127, 1095, 1085, 1068, 1035, 1030, 1010, 968, 940, 900, 855, 840, 809, 770, 754, 740, 725, 697, 680. ЯМР Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,36 с (3H, Me), 3,80 с (3H, OMe), 5,01 с (2H, CH₂), 6,56 с (1H, CH_{изокс.}), 6,86–6,97 м (3H_{аром.}), 7,12 д (1H_{аром.}, J 8,2 Гц), 7,16 с (1H_{аром.}), 7,22 д (2H_{аром.}, J 7,7 Гц), 7,41 д (2H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,55 д (2H_{аром.}, J 7,4 Гц), 8,01 д (2H_{пиридин}, J 5,3 Гц), 8,86 д (2H_{пиридин}, J 5,3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21,62 (Me), 53,30 (CH₂), 56,07 (OMe), 99,70 (1CH_{изокс.}), 112,49 (2CH_{аром.}), 123,58 (2CH_{пиридин}), 123,63 (1CH_{аром.}), 125,91 (2CH_{аром.}), 128,28 (1CH_{аром.}), 129,85 (2CH_{аром.}), 130,14 (1CH_{аром.}), 132,67 (2CH_{аром.}), 150,73 (2CH_{пиридин}), 122,25; 124,02; 129,00; 136,82; 139,51; 140,62; 141,12; 150,90; 159,14; 160,77; 163,25; 170,38 (12C_{четв}). Найдено, %: C 62,54; H 4,10; Br 13,02; N 6,80. [M⁺] 599 и 597. C₃₁H₂₄BrN₃O₅. Вычислено, %: C 62,22; H 4,04; Br 13,35; N 7,02. M 598,45.

5 - N - (4 - Б р о м ф е н и л) - 4 , 5 - дихлоризотиазол-3-карбоксамидометил-2-метоксифенилизоникотинат 31. Выход 75 %, т. пл. 54–55 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3090, 3085, 3065, 3034, 3006, 2975, 2958, 2932, 2839, 1749 (C=O), 1660, 1619, 1513, 1488, 1440, 1417, 1351, 1305, 1263, 1218, 1155, 1125, 1083, 1061, 1021, 1007, 961, 931, 899, 833, 812, 771, 753, 700. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,79 с (3H, OMe), 5,07 с (2H, CH₂), 6,84 д (2H_{аром.}, J 8,4 Гц), 6,93 д (1H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,12–7,18 м (2H_{аром.}), 7,30 д (2H_{аром.}, J 8,4 Гц), 8,00 д (2H_{пиридин}, J 6,0 Гц), 8,91 д (2H_{пиридин}, J 6,0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 52,47 (CH₂), 56,04 (OMe), 112,58 (1CH_{аром.}), 123,39 (1CH_{аром.}), 124,26 (2CH_{пиридин}), 128,11 (1CH_{аром.}), 129,71 (2CH_{аром.}), 132,54 (2CH_{аром.}), 149,31 (2CH_{пиридин}), 122,19, 125,71, 128,82; 138,06; 139,36; 139,40; 150,82; 160,23; 161,38; 162,31; 162,69 (11C_{четв.}). Найдено, %: C 48,93; H 2,75; Br+Cl 25,50; N 7,00; S 5,02. [M⁺] 595, 593 и 591. C₃₁H₂₄BrN₃O₅. Вычислено, %: C 48,59; H 2,72; Br 13,47; Cl 11,95; N 7,08; S 5,40. M 593,27.

Производные кислоты изоникотиновой являются структурными аналогами соединений, проявивших противоопухолевую активность и усиливающих цитотоксическое действие препаратов *цисплатин* и *карбоплатин* и переданы на медико-биологические исследования в Институт физиологии НАН Беларуси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействием изованилина с изоникотиноилхлорида гидрохлоридом в растворе хлористого метилена в присутствии триэтаноламина получен 5-формил-2-метоксифенилизоникотинат. Взаимодействием 5-формил-2-метоксифенилизоникотината с первичными аминами в растворе метанола, в присутствии кислоты ледяной уксусной синтезирован ряд азометиновых производных, содержащих галогены, гидроксильные, алкоксильные, карбоксильные, алкоксикарбонильные, сульфамидные группы.

Восстановлением изоникотината изованилина и 5-(4-бромфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотината натрия триацетилоксиборгидридом синтезированы соответствующие спирт и амин.

Ацилированием amino- и гидроксипроизводных изоникотинатов 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазолкарбонил

хлоридами получены сложные эфиры и амид, на основе которых синтезирована широкая серия функционально замещенных производных с гетероциклическими фрагментами.

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа.

Синтезированные соединения являются перспективными для создания на их основе новых лекарственных средств с потенциальной антимикробной, противовирусной и фунгицидной активностью.

SUMMARY

E. A. Dikumar, S. K. Petkevich, D. V. Kazak, V. I. Potkin, S. G. Stepin

DERIVATIVES OF ISOVANILLYL ETHER OF ISONICOTINIC ACID

By acylation of isovanillin with isonicotinoyl chloride hydrochloride in methylene chloride solution in the presence of triethanolamine with the yield of 80 %, isovanillyl ether of isonicotinic acid (5-formyl-2-methoxyphenyl isonicotinate) is obtained. Interaction of 5-formyl-2-methoxyphenyl isonicotinate with primary amines in methanol solution in the presence of glacial acetic acid with the yields of 60–74%, corresponding azomethine derivatives containing halogen atoms, hydroxyl, alkoxyl, carboxyl, alkoxy-carbonyl and sulfamide groups are synthesized. By reduction of isovaniline isonicotinate and 5-(4-bromophenyl)iminomethyl-2-methoxyphenylisonicotinate sodium triacetyloxyborohydride with the yields 79–88%, corresponding alcohol and amine are synthesized. By acylation of the obtained amino- and hydroxy- derivatives of isonicotinates of 5-arylisoxazole and 4,5-dichloroisothiazole, carbonyl chlorides esters and amide are produced based on which a wide series of functionally substituted derivatives is synthesized including those containing isoxazole and isothiazole heterocyclic parts in their molecules.

The composition and structure of the compounds obtained was established based on IR, ¹H, ¹³C NMR, chromatography-mass spectrometry and elemental analysis.

Keywords: isonicotinic acid, isonicotinic acid chloride hydrochloride, esters, isovaniline, azomethines, acylation, isoxazoles, isothiazoles, amides.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кост, А. Н. Синтез и исследование свойств замещенных пиридинкарбоновых кислот / А. Н. Кост, П. Б. Терентьев, Л. А. Головлева // Хим.-фармацевт. журн. – 1967. – Т. 1. – № 5. – С. 3–10.
2. Yamamoto, I. Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor / I. Yamamoto, J. E. Casida. – Heidenberg: Springer-Verlag, 1999. – 300 с.
3. Функционально замещенные производные этил 2,6-диметил-4-(хлорметил) пиридин-3-карбоксилата / Е. А. Дикусар [и др.] // Журн. орган. хим. – 2018. – Т. 54. – № 1. – С. 90–96.
4. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар // Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 582 с.
5. Фильц, О. А. Конструирование молекул с заданными свойствами с использо-

ванием библиотек структурных фрагментов / О. А. Фильц, В. В. Поройков // Успехи хим. – 2012. – Т. 81. – № 2. – С. 158–174.

6. Синтез и исследование антибактериальной активности полуаминалей и оснований Шиффа на основе сульфаниламида / С. Г. Степин [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 3 (85). – С. 88–93.

7. Thompson, L. A. Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries / L. A. Thompson, J. A. Ellman // Chemical Reviews. – 1996. – V. 96. – № 1. – P. 555–600.

8. Гельман, Н. Э. Методы количественного органического элементного микроанализа / Н. Э. Гельман [и др.]. – М.: Химия, 1987. – 296 с.

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси,
тел.: +375-17-2841600,
моб.: +375-29-6228644,
e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.

Поступила 15.04.2020 г.